

La sanità digitale: nuovi scenari e nuove professioni

Edwin Morley-Fletcher*

L'impatto delle nuove tecnologie informatiche in ambito medico può senz'altro qualificarsi come dirompente. Basti pensare all'impatto pervasivo già esplicito negli ultimi decenni dal diffondersi di modalità sempre più efficaci di *imaging*, dalla rapida riduzione dei costi dell'analisi genomica, e ora, in modo crescente, anche dall'irrompere del campo sterminato della meta-omica¹. Così come, nel contempo, può subito farsi riferimento ai benefici nei diversi ambiti terapeutici e diagnostici che cominciano a derivare, per esempio, dall'introduzione dei robot (in un arco vastissimo di applicazioni, che va dall'impiego crescente nelle sale operatorie, sino a modalità di utilizzo più banali, nell'organizzazione della *routine* ospedaliera, quali la somministrazione controllata di farmaci ai degenti per evitare errori di dosaggio o tipologia, o altri errori umani, ancora così frequenti), o dalle possibilità di disporre, in qualsiasi momento, anche e soprattutto in situazioni di emergenza, di informazioni accurate e aggiornate sullo stato fisico del paziente e sulla sua storia clinica tramite l'accesso a cartelle cliniche e fascicoli sanitari elettronici.

Proprio la disponibilità e la fruibilità di una sterminata quantità di dati appare costituire, tuttavia, una perdurante "pietra d'inciampo" della medicina. Con i suoi 150 exabytes di dati generati ogni anno², la medicina rappresenta un vistoso esempio del fenomeno della c.d. *data explosion*, grazie anche all'enorme incremento avvenuto negli ultimi quindici anni³. Tale crescita non sembra temere battute d'arresto: al contrario, la disponibilità di dati andrà aumentando continuamente, con l'attivazione di nuove fonti di dati quali sensori, social network, dispositivi mobili, Internet of Things⁴, e – soprattutto – quella che appare la tecnologia più velocemente adottata nel corso dell'umanità: lo smartphone. Peraltro, non ha senso – in ambito medico – parlare solo di *big data*, bensì anche di *long data*, ovvero dati che coprono un ampio arco temporale della vita di un individuo.

* Con la collaborazione di Mirko De Maldè, Ludovica Durst, Davide Zaccagnini. Nota per il gruppo di studio Astrid "Opportunità digitali: crescita e occupazione", ottobre 2016.

¹ M. Baker, *The 'Omics Puzzle*, Nature, 494, 28 February 2013.

² Institute for Health Technology Transformation. *Transforming Health Care through Big Data: Strategies for leveraging big data in the health care industry*, New York: Institute for Health Technology Transformation, 2013.

³ Pranav Patil, Rohit Raul, Radhika Shroff, Mahesh Maurya, *Big Data in Healthcare*, IJRIT International Journal of Research in Information Technology, Volume 2, Issue 2, February 2014, pp. 202-208.

⁴ A. Pentland, T. G Reid, T. Heibeck, *Big Data and Health: Revolutionizing medicine and Public Health*, Report of the Big Data and Health Working Group, 2013; L. Wang, R. Ranjan, J. Kołodziej, A. Zomaya, L. Alem, *Software Tools and Techniques for Big Data Computing in Healthcare Clouds*, Future Generation Computer Systems, 11, 2014.

Tali circostanze lasciano presagire un importante cambio di paradigma, ben descritto in un recente saggio di Eric Topol, *The patient will see you now*, verso una crescente “democratizzazione” della pratica medica, che vede il paziente – concretamente *empowered* – al centro del processo clinico, nel pieno possesso e controllo dei suoi dati medici (che, anzi, contribuisce a produrre continuamente) e con la capacità di analizzarli e ottenere informazioni mediche direttamente sul suo *device* personale, per il tramite di algoritmi specifici in grado di fornire informazioni diagnostiche di base (e finanche indicazioni cliniche preliminari) in tempo reale⁵, senza neppure ricorrere alla consultazione di un medico, od ottenere assistenza clinica in remoto, senza necessità di recarsi presso il personale di cura, specialmente nel caso di “finte emergenze”⁶.

Al di là dell’impatto sistemico che i *big data* potranno avere in futuro sul rapporto medico-paziente, non meno pervasivo risulterà l’effetto derivante dall’utilizzo dei *big data* in ambito clinico, dove le innovazioni derivanti dall’applicazione di avanzati strumenti di *data analytics* promettono di poter incidere, rapidamente e significativamente, sul modo in cui il medico effettua la diagnosi e individua la terapia più appropriata.

La disponibilità di dati aggregati di molti pazienti rende, infatti, possibile pervenire alla c.d. **stratificazione** dei casi clinici e, di conseguenza, all’individuazione delle specifiche condizioni di diagnosi e terapia relative a ogni singolo paziente, dando – in tal modo – concretezza alla piena realizzazione della *4-p medicine* (personalizzata, preventiva, predittiva e partecipata).

Perché le prime due “p” si concretizzino, è necessario poter capire a quale sottogruppo (quale “disease signature”) appartengono i pazienti, in modo da poter sviluppare terapie personalizzate e prevenire i decorsi avversi propri di quella specifica condizione. Esattamente ciò che si ottiene con la stratificazione, che consente di classificare i pazienti secondo “coorti” caratterizzate da biomarcatori che designano l’appartenenza a uno specifico sottotipo di patologia, con proprie peculiarità, quali un particolare decorso clinico, sintomatologia o responsività a un determinato trattamento farmacologico (si parla in questo caso di “biomarcatori predittivi di risposta”)⁷.

⁵ Si pensi soltanto alla disponibilità di *app* per il controllo della pressione o dell’indice glicemico, o addirittura quelle che – abbinate a specifici *device* – possono fornire a un paziente un elettrocardiogramma completo di commento clinico.

⁶ E. Topol, *The patient will see you now : the future of medicine is in your hands*, Basic Books, 2015.

⁷ I biomarcatori sono caratteristiche misurabili di tipo macroscopico (es. pressione sanguigna, frequenza cardiaca) o molecolare, come il profilo genetico (il cosiddetto “genotipo”) o la presenza di molecole (ormoni, enzimi o altre proteine) indicatori dell’attivazione di peculiari processi biochimici all’interno dell’organismo. I biomarcatori stanno assumendo crescente importanza in ambito farmacologico, dove sono utilizzati per disciplinare l’assegnazione di agenti terapeutici mirati (le cosiddette *targeted therapies*) verso pazienti o gruppi di pazienti sensibili.

È proprio la presenza di determinati biomarcatori a costituire infatti il criterio per assegnare un trattamento farmacologico personalizzato⁸, dando in tal modo attuazione alla medicina personalizzata (o di precisione⁹), suscettibile di portare a sua volta a uno specifico mutamento di paradigma, dalla c.d. *evidence-based medicine* alla *computer-based medicine*.

Su tale base, la medicina personalizzata consente di fuoriuscire dalla logica tradizionale improntata a protocolli standard uguali per tutti, per seguire un approccio *patient-specific*: il che implica appunto un diverso utilizzo degli strumenti informatici, a partire dalle cartelle cliniche elettroniche sino alla possibilità di effettuare simulazioni *in silico* – ossia analisi predittive computerizzate, che possono avvalersi anche di pazienti virtuali¹⁰ –, nell’ottica di ridurre, in primo luogo, gli errori

⁸ Ad esempio, una certa mutazione genetica oppure l'attivazione di una certa proteina sono biomarcatori che in oncologia indicano pazienti responsivi (e non) ad alcuni farmaci antitumorali: come noto, tali farmaci possono essere molto costosi, ma funzionare solo su di una percentuale minoritaria di pazienti, mentre per gli altri possono essere causa di effetti collaterali. Tramite il biomarcatore invece può essere definito il sottogruppo responsivo e somministrare il farmaco solo ai pazienti del sottogruppo, determinando consistenti risparmi (i farmaci a bersaglio molecolare hanno costi molto elevati) e riducendo il rischio di danni collaterali. La ricerca di biomarcatori è uno dei focus più importanti della ricerca oncologica (e non solo di quella), in particolare per quanto riguarda i biomarcatori predittivi di risposta.

⁹ Medicina di precisione e personalizzata sono di fatto divenuti sinonimi, rappresentando l’una la versione americana, e l’altra quella europea, di un approccio convergente, che ha tuttavia goduto negli Stati Uniti del forte *endorsement* del Presidente Obama (*Fact Sheet: President Obama’s Precision Medicine Initiative*, The White House Briefing Room, January 30, 2015, <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>; *Fact Sheet: Obama Administration Announces Key Actions to Accelerate Precision Medicine Initiative*, The White House Briefing Room, February 25, 2016, <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2016/02/25/fact-sheet-obama-administration-announces-key-actions-accelerate>) e dei National Institutes of Health (Precision Medicine Initiative (PMI) Working Group, *The precision medicine initiative cohort program – building a research foundation for 21st century medicine*, Precision Medicine Initiative (PMI) Working Group Report to the Advisory Committee to the Director, NIH, September 17, 2015, <https://www.nih.gov/precision-medicine-initiative-cohort-program>), mentre in Europa era stato anticipato da tempo nella pubblicistica della Commissione Europea (European Science Foundation, *Personalised Medicine for the European Citizen. Towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease (iPM)*, 2012; European Commission, *Staff Working Document on Personalised Medicine*, http://ec.europa.eu/health/files/latest_news/2013-20_personalised_medicine_en.pdf; EAPM, *Innovation and Patient Access to Personalised Medicine*, 2013, <http://euapm.eu/wp-content/uploads/2012/07/EAPM-REPORT-on-Innovation-and-Patient-Access-to-Personalised-Medicine.pdf>; PerMed, *Shaping Europe’s Vision for Personalised Medicine*, Strategic Research and Innovation Agenda, June 2015, <http://permed2020.eu>). Inizialmente, il termine *precision medicine* era stato introdotto da Clayton Christensen con un significato in qualche modo opposto, in contrapposizione all’area della *intuitive medicine*, dove personale altamente professionalizzato doveva affrontare i problemi *through intuitive experimentation and pattern recognition*, mentre nei settori in cui le terapie potevano essere sufficientemente standardizzate diveniva possibile ricorrere a forme di cura meno costose, con personale specializzato in questo specifico tipo di “medicina di precisione”, quali gli stessi infermieri, o gli assistenti dei medici, lasciando a questi ultimi quale compito principale quello dell’organizzazione e supervisione dei vari collaboratori “paraprofessionali”: C. M. Christensen, J. H. Grossman, J. Hwang, *The Innovator’s Prescription, A disruptive Solution for Health Care*, McGraw-Hill, 2009).

¹⁰ M. Viceconti, A. Henney, E. Morley-Fletcher, *In silico Clinical Trials: How Computer Simulation will Transform the Biomedical Industry*, Research and Technological Development Roadmap, Avicenna Consortium, Brussels January 2016.

Con l’espressione *Virtual Patients*, ovvero pazienti generati dal computer, si era soliti fare riferimento a un’importante componente della formazione medica, consistente nel metodo di apprendimento incentrato su simulazioni al computer, atte a sviluppare abilità di ragionamento clinico e presa di decisioni (V. Posel N. Fleischer D, Shore BM, *12 Tips: Guidelines for authoring virtual patient cases*, Medical Teacher, 31 (8), 2009; Huwendiek S., De Jeng BA, Zary N, Fischer MR, Ruiz JG, Ellaway R., *Towards a typology of virtual patients*, Medical Teacher, 31 (8), 2009). Nella terminologia degli *in silico clinical trials*, l’utilizzo di Pazienti Virtuali si riferisce invece a strumenti di simulazione di tipo predittivo, basati sull’impiego di dati anonimizzati di pazienti reali, integrati da dati generati al computer, così da

medici, tramite un crescente ricorso – già operante in maniera significativa negli Stati Uniti¹¹ – ai *Clinical Decision Support System* (CDSS – Sistemi di supporto alla decisione clinica), sia basati sull’analisi dei dati che su modelli meccanicistici fisiopatologici personalizzati di organi e patologie.

Certo, una qualche forma di CDSS era già stata utilizzata per decenni in medicina, sotto forma di linee guida, consensi e protocolli clinici, dando continua dimostrazione della capacità di migliorare gli esiti prodotti sui pazienti e al tempo stesso ridurre i costi. Tuttavia, solo l’avvento di tecniche computazionali avanzate – e di CDSS di nuova generazione – può consentire di adattare le raccomandazioni cliniche standard, quali le linee guida, al singolo paziente, grazie alla capacità di elaborare le miriadi di caratteristiche specifiche del singolo paziente, rese oggi disponibili in forma digitale, integrando altresì, in maniera automatizzata e continuativa, dati di letteratura e avvalendosi dei processi di stratificazione necessari per individuare la cura ottimale per il singolo paziente.

In tal senso, i nuovi CDSS costituiscono davvero un fattore di supporto per il personale clinico, in un contesto in cui la crescita esponenziale delle opzioni per la diagnosi e il trattamento delle malattie, e la corrispondente frammentazione dei processi di cura, fanno sì che oggi, più di prima, i medici siano esposti al rischio di adottare terapie poco appropriate, di mal diagnosticare una forma di patologia, di commettere errori in realtà evitabili durante un’operazione, di sbagliare il calcolo dei rischi e benefici di un trattamento¹².

Un po’ come un pilota di aereo che si trovasse a volare privo di radar o di altimetro, i medici sono di fatto lasciati da soli con la responsabilità di assumere decisioni critiche in un ecosistema di informazioni sempre più complesso e mutevole, ma senza gli strumenti adatti per attraversarlo: tanto più che l’enorme proliferazione della letteratura scientifica medica rende ormai pressoché impensabile un effettivo e completo aggiornamento del medico, e dunque una conoscenza reale di tutta la casistica ipoteticamente rilevante, a meno di non avere a disposizione strumenti quali appunto quelli informatici (di *analytics*) in grado di sintetizzare e sistematizzare la mole di dati e informazioni in modo adeguato e fruibile, anche attraverso l’inclusione, per esempio, dei risultati negativi, in genere non riportati negli studi scientifici divulgati¹³.

Se senza dubbio la pressione cui sono sottoposti i medici in relazione all’avanzamento delle cure è elevata, le tendenze relative agli errori medici non hanno in realtà segnato significativi

disporre delle variazioni necessarie per lo studio di una gamma più vasta di parametri correlati alla predizione dei risultati di nuovi farmaci o protocolli clinici.

¹¹ Si pensi all’*EHR Incentive Program* contenuto in Medicare and Medicaid, con la connessa *policy* del *meaningful use*.

¹² Martin A Makary, Michael Daniel, *Medical error – the third leading cause of death in the US*, www.bmj.com, BMJ 2016;353:i2139.

¹³ B. Goldacre, *Bad Pharma. How Medicine is Broken, and How We Can Fix It*, Fourth Estate, London 2013.

miglioramenti dalle stime iniziali elaborate dall'American Institute of Medicine nel 1991¹⁴. Gli errori medici rimangono la terza causa di morte negli USA, e ad essi si attribuiscono più di 800.000 decessi all'anno in Gran Bretagna, mentre valori simili si attestano nel resto d'Europa. Sempre negli USA si stima una spesa di 19 miliardi di dollari l'anno per cure addizionali nel trattamento di complicazioni, e sempre gli errori medici guidano la classifica di reclami sulle cattive pratiche ambulatoriali (*ambulatory malpractice claims*) con un costo medio di 300.000 dollari per reclamo¹⁵. Tuttavia, diversamente dalle “malattie naturali”, gli studi dimostrano che fra il 50% e il 70% di questi danni potrebbe essere evitato¹⁶: in questo contesto, il valore specifico dei CDSS è stato quantificato proprio rispetto alla capacità di ridurre il rischio di errori medici e di trattamenti non necessari.

Per quanto riguarda invece il problema della somministrazione di cure non necessarie (*overuse*), questione diversa da quella degli errori clinici, anche se a questa correlata, è ormai opinione diffusa che essa, già di per sé, sia responsabile di una componente sostanziale della spesa medica in tutti i sistemi sanitari. Solo negli Stati Uniti si spendono all'incirca 192 miliardi di dollari per cure non efficaci e immotivate, mentre in Europa si rilevano notevoli differenze fra i Paesi nell'utilizzo di diagnosi e terapie non giustificate da differenze fra le popolazioni (si pensi che la classifica dei trattamenti non giustificati è guidata dagli interventi cardiovascolari e radiologici, come nel caso di impianto di valvola transaortica e stent coronarici, che si dimostrano non necessari in uno su otto casi di impianto)¹⁷. Al di là del peso economico, questi sprechi comportano anche serie implicazioni per i pazienti che vengono sottoposti, per esempio, a dosi eccessive di radiazioni, con possibile aumento dei rischi correlati.

I CDSS hanno dimostrato di poter incidere su fenomeni di questo tipo, con la promessa di recare un sostanziale miglioramento nella qualità e sicurezza delle decisioni mediche, e aprendo concretamente la strada alla medicina personalizzata. Tuttavia – contrariamente alle procedure previste per i nuovi farmaci o dispositivi medici – nella maggioranza dei casi per i sistemi di supporto alle decisioni cliniche non sono state condotte – sino ad oggi – robuste validazioni cliniche, cosicché permane in generale una scarsa fiducia nei loro confronti da parte dei medici che dovrebbero utilizzarli.

¹⁴ <http://www.healthcareitnews.com/news/deaths-by-medical-mistakes-hit-records>.

¹⁵ “Clinical decision support systems for improving diagnostic accuracy and achieving precision medicine”, C. Castaneda, K. Nalley, K. Stephen Suh (March, 2016) <http://jclinbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13336-015-0019-3>.

¹⁶ <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/patient-safety/data-and-statistics>.

¹⁷ Hans Van Brabandt, Mattias Neyt, Frank Hulstaert, *Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): risky and costly*, www.bmj.com, BMJ 2012;345:e4710; <http://www.worldbank.org/en/news/feature/2014/07/30/is-that-surgery-really-necessary>; Chan; et al. (2011). *Appropriateness of Percutaneous Coronary Intervention*, [JAMA](http://www.jama.com). 306 (1): 53–61. [doi:10.1001/jama.2011.916](https://doi.org/10.1001/jama.2011.916).

A fronte della vasta disponibilità di tecnologie ormai mature e testate con successo nei laboratori, si riscontra una singolare assenza di diffuse applicazioni nella realtà quotidiana, benché l’Unione europea abbia investito dal 2007 più di 220 milioni di euro nella ricerca e sviluppo di modelli meccanicistici di patofisiologia umana (*virtual physiological human*, VPH) finalizzati al supporto delle decisioni cliniche¹⁸, e pur rappresentando questi solo una frazione degli investimenti totali destinati ad altri tipi di CDSS (quali quelli relativi a tecnologie basate su *big data* o su *machine learning*). D’altronde, il mercato della medicina personalizzata, che era già stimato nel 2014 pari a oltre 1.000 miliardi di dollari, e che dovrebbe raggiungere per il 2022 un valore di circa 2.540 miliardi di dollari, è in maggior parte occupato dal segmento della diagnostica: è pertanto ragionevole presumere che con esso cresca ulteriormente anche la domanda di tecnologie per il supporto delle decisioni cliniche e per la loro validazione, dato che i CDSS debbono essere in grado di predire in modo accurato gli esiti specifici per il singolo paziente.

In tal senso, la questione sin d’ora aperta, circa l’eventuale responsabilità – se del medico o del *software* – nel caso di errori clinici, dovrebbe tener conto anche dell’eventuale danno (per mancata diagnosi, ecc.) che potrebbe derivare al paziente proprio dal non-utilizzo degli strumenti di *analytics* a disposizione del medico, e che, se utilizzati per tempo, avrebbero potuto determinare, nel caso poi verificatosi avverso, un esito positivo¹⁹.

È interessante peraltro osservare come i CDSS soddisfino alcune delle sfide più attuali richiamate dall’*eHealth Action Plan 2012-2020* pubblicato dall’Unione Europea²⁰ e dal Rapporto sulla consultazione pubblica svolta su tale documento²¹. Mentre negli Stati Uniti, a partire dal 2011, la Federal Drug Administration – insieme ad altre organizzazioni leader nel settore sanitario e a compagnie produttrici di dispositivi medici – ha identificato come priorità centrali nel proprio piano strategico annuale lo sviluppo di *computational modeling technologies to support regulatory decision making* e *to advance methods to predict performance of medical devices and their materials*²².

¹⁸ <http://halldale.com/news/medical/virtual-physiological-human-project-will-transform-healthcare#.V-vwroWcE2w>.

¹⁹ Si vedano, sul tema, gli spunti e le riflessioni, svolte in forma narrativa, in: D. Zaccagnini, *Moving boxes*, L’asino d’oro, Roma 2015.

²⁰ http://ec.europa.eu/health/ehealth/docs/com_2012_736_en.pdf.

²¹ In particolare: lo sviluppo di strumenti e metodi innovativi per sbloccare il valore dei dati e sistemi progrediti di analisi, diagnosi e decisione; il sostegno alla ricerca e allo sviluppo di nuove soluzioni innovative (inclusi *Virtual Physiological Human*, *Personal Health Systems*, *ICT for Public Health*); l’aumento della conoscenza dei benefici e delle opportunità derivanti dall’*ehealth*; la responsabilizzazione dei professionisti della sanità, <https://www.president.bg/docs/1352304393.pdf>.

²² <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/UCM268225.pdf> e <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ScienceandResearch/UCM467552.pdf>.

Se questa fase di intensa innovazione nella pratica medica sembra destinata a determinare una situazione di forte mutamento nelle abitudini consolidate, rischia tuttavia di ingenerare forme di diffusa frustrazione finché ai medici non verranno forniti quegli strumenti in grado di sintetizzare enormi volumi di informazioni, di integrare i dati clinici dei pazienti ed estrarre da tutti questi elementi alternative che i medici possano prendere in considerazione come valide (perché validate) e perseguibili.

Dal punto di vista dell'esercizio della professione medica, questo passaggio impone la necessità di affrontare non solo il tema delle nuove competenze, ma forse ancor più delle nuove opportunità e delle nuove responsabilità che si accompagnano all'innovazione del settore.

Probabilmente, proprio a partire dal riconoscimento della simulazione come tecnica di formazione, apprendimento e aggiornamento dei medici, basata sulla capacità di sintetizzare le informazioni e le competenze a disposizione per esercitarle su un banco di prova realistico, può comprendersi l'utilità di un ulteriore tipo di simulazione che, attraverso le possibilità offerte dalle tecniche di *disease modelling* e di *analytics*, arrivi a risultati personalizzati di carattere *predittivo*, come avviene nel caso dei CDSS.

Non devono peraltro stupire i ritardi che si sono finora verificati nell'introduzione dei sistemi di supporto delle decisioni cliniche, che sono legati a molti fattori: dalla richiesta di elevatissimi *standard* di qualità per i dispositivi medici, non comuni nella tradizionale industria dei *software*, all'assenza di quadri condivisi per guidare l'introduzione di queste nuove tecnologie in ambito ospedaliero; dalla mancanza di chiari ritorni sugli investimenti per le società tecnologiche, ad un quadro normativo in continua evoluzione e che tuttavia mostra un certo ritardo nella capacità di accogliere e organizzare le implicazioni in termini di *standard* e requisiti derivanti dalle nuove tecnologie da adottare in ambito medico, nell'attesa che gli operatori del settore definiscano quella che potrà divenire la *Good Simulation Practice*.

La sfida certamente è enorme, tanto più che il mercato delle tecnologie sanitarie è fra quelli maggiormente regolamentati, secondo complesse pratiche standardizzate, e sempre sotto intense pressioni finanziarie.

Ciò che risulta però al contempo evidente, è che non è sufficiente la sola tecnologia a stimolare e portare a compimento i cambiamenti necessari in un settore caratterizzato da forti peculiarità: senza una vera sinergia in grado di combinare fra loro diverse competenze, in un quadro multidisciplinare, e di allineare ad esse gli interessi degli investitori, la promessa rivoluzionaria della medicina personalizzata non potrà essere pienamente conseguita.

Anzi, in sintesi può sostenersi che l'avvento della medicina di precisione, o personalizzata, non è più ormai una questione di innovazione tecnologica, quanto piuttosto un problema di fiducia

tra i vari *stakeholder* interessati ad accedere al nuovo mercato degli strumenti per la medicina computazionale, e in particolare ai più avanzati sistemi di supporto delle decisioni, cui si affiancano problematiche legate alle nuove pratiche *standard*, all'innovazione dei processi clinici, e non ultimo ai profondi cambiamenti, su più livelli, che incidono sulla pratica medica di ogni giorno.